



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE PEDIATRIA

***COMPARACION DE SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS T
Y B (CD3+ Y CD19+) Y CONCENTRACIÓN DE
INMUNOGLOBULINAS (IgA, IgG E IgM) EN RECIÉN
NACIDOS CON SEPSIS Y SIN SEPSIS EN EL SERVICIO
DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO***

TESIS

QUE PRESENTA LA:

DRA. ALMA LUCIANA SERRANO ARELLANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

ASESOR:

DR. ALFREDO ULLOA RICARDEZ



FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	1
Inmunidad específica del recién nacido	2
Inmunidad celular.....	3
Evaluación por laboratorio del sistema inmune en el recién nacido.....	4
Desórdenes del sistema inmune	5
Sepsis neonatal	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
Pregunta de investigación.....	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y MÉTODO	11
Análisis estadístico.....	16
RESULTADOS	17
Inmunoglobulinas	18
Linfocitos T y B (CD45+; CD3+-CD19+)	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA	31
ANEXO 1.....	35

ANTECEDENTES

La evaluación de la inmunidad en el recién nacido (RN) está indicada para descartar inmunodeficiencias, detectar una respuesta inmune a una infección intrauterina y para confirmar la presencia de iso o autoanticuerpos maternos en varias condiciones clínicas. ⁽¹⁾

En contraste a otros grupos de edad y ante una posible inmunodeficiencia neonatal, está indicada una evaluación de la historia familiar, así como de los componentes asociados de un síndrome o por infecciones recurrentes o sepsis grave. ⁽²⁾

Por ejemplo, datos faciales característicos, hipocalcemia y anomalías de grandes vasos, sugiere síndrome de DiGeorge. Eczema y trombocitopenia son característicos de síndrome de Wiskott-Aldrich. Un rash persistente debe hacer diagnóstico diferencial con varias alteraciones inmunológicas: enfermedad de injerto contra huésped, inmunodeficiencia combinada grave, agammaglobulinemia, enfermedad de Leiner y dermatitis atópica. La agammaglobulinemia puede ser sospechada antes del inicio de infección por la ausencia de tejido tonsilar. Por otro lado, la presencia de un timo pequeño en una radiografía de tórax, puede sugerir inmunodeficiencia combinada. ⁽³⁾

Inmunidad específica del recién nacido

En el RN hay similitudes en la distribución territorial de las células linfoides con el adulto. Sin embargo, en un estudio de compartimentalización celular en el bazo humano, se encontró que en los RN había pocas células T – supresoras unidas a la capa retículo endotelial y una disminución en las células asesinas naturales. En este mismo estudio se encontró, como se esperaba, que las células B en el bazo fueron predominantemente aquellas que contenían IgM y pocas de aquellas que contenían IgG e IgA.⁽⁴⁾

Histológicamente, el tejido linfoide fetal y neonatal normalmente no contiene centros germinales (folículos secundarios). Esta estructura se forma por exposición a antígenos y no se verá hasta las 6 a 12 semanas postnatales. La presencia de centros germinales en un feto sugiere una exposición intrauterina a un antígeno, generalmente una infección. Inversamente, la ausencia de centros germinales o células plasmáticas en un lactante mayor, puede sugerir una deficiencia inmune.

La variabilidad de las subpoblaciones de células B y T a través de la gestación puede ser ejemplificado por la relación CD4:CD8, la cual es del orden de 6:1 al inicio del tercer trimestre y cae hasta 3:1 a término. Este cambio es el resultado de un incremento en las células CD8 con el avance de la gestación. La relación del adulto de CD4:CD8 de 2:1 se adquirirá a los 2 años de edad.⁽²⁾

La inmunidad mediada por anticuerpos en el recién nacido está determinado por la capacidad de respuesta a nuevos antígenos y por la presencia de anticuerpos transmitidos transplacentariamente.

La aparición de anticuerpos específicos en contra de un antígeno dado, requiere exposición (inmunización o infección) e inmunocompetencia. In vitro, los linfocitos B de sangre de cordón no se diferencian en células secretoras de anticuerpos después de estimulación con mitógeno como lo hacen los linfocitos B del adulto.⁽⁵⁾ In Vitro, las células B de los recién nacidos y lactante menor también difieren del adulto en que son incapaces de producir anticuerpos a polisacáridos bacterianos (*Streptococcus pneumoniae* y *H.influenzae*). Esto es una consecuencia relacionada con la aparición de las subclases IgG en el siguiente orden: Ig3, Ig1, Ig4 e Ig2. Ya que Ig2 es necesaria para la respuesta a antígenos carbohidratos, su aparición tardía puede determinar una pobre respuesta de anticuerpos a organismos con cápsulas ricas en carbohidratos.⁽⁶⁾

Las células B de los recién nacidos se diferencian predominantemente en células plasmáticas que secretan IgM, en contraste a las células B del adulto, las cuales preferencialmente producen IgG e IgA. Los niveles séricos de IgM del adulto son alcanzados al año de edad. En contraste, la IgG puede tardar hasta los 6-8 años y la IgA hasta los 10-12 años en alcanzar los niveles del adulto.⁽⁷⁾

Inmunidad celular

La inmunidad mediada por célula en el RN prematuro y a término es algunas veces deficiente en comparación con el adulto.⁽⁸⁾ Las células T alcanzan los niveles normales a las 30-32 semanas de gestación y son capaces de proliferar a niveles adulto en respuesta a Fitohemaglutinina (PHA), concavalina A (ConA) y células alogénicas (reacción mixta de linfocitos), pero tiene baja

respuesta blastogénica a antígenos bacterianos.⁽⁹⁾ La actividad de las células NK está disminuida en RN en comparación con el adulto, lo cual correlaciona con la disminución de linfocitos granulares grandes en sangre de cordón.⁽¹⁰⁾

Evaluación por laboratorio del sistema inmune en el recién nacido

La evaluación de laboratorio en el recién nacido está restringido por el número de muestras sanguíneas disponibles. El estado de maduración de linfocitos T y B puede ser valorado a través del análisis de subpoblaciones de linfocitos.⁽¹¹⁾ Sin embargo, la detección de números normales de subpoblaciones de linfocitos no es indicativo de que ellos funcionen normalmente.⁽¹²⁾ Además, durante condiciones de estrés, las células linfoides inmaduras, que normalmente no se encuentran en la circulación, pueden estar presentes. Por lo tanto, las pruebas de la función de las células son indispensables para una adecuada evaluación del sistema inmune.⁽¹³⁾

En el recién nacido, estas pruebas se limitan a determinar la respuesta blastogénica de los linfocitos a mitógenos y aloantígenos. La respuesta blastogénica de los linfocitos a mitógenos puede ser adecuadamente valorada en muy pequeñas cantidades de sangre heparinizada usando un método de cultivo de linfocitos de sangre total, más que en células mononucleares aisladas.⁽¹⁴⁾ La respuesta de linfocitos y anticuerpos específicos a antígenos bacterianos in vitro, requiere exposición in vivo, lo cual en la mayoría de los casos no ha ocurrido en el momento de la prueba. Las pruebas de inmunidad mediada por anticuerpos necesitan tomar en consideración el hecho de que, al

nacimiento, la IgM e IgA son normalmente muy bajas, y que la IgG es de origen materno.⁽¹⁵⁾

A causa de los factores protectores maternos (IgG transplacentario y la leche materna) y la disminución de la exposición del neonato a muchos agentes ambientales e infecciosos responsables de la sintomatología, solo las formas más graves de inmunodeficiencias se manifiestan clínicamente en el recién nacido.⁽¹⁶⁾ El conocimiento mejor de la patogénesis y el aspecto molecular de las inmunodeficiencias primarias mejora la posibilidad de un diagnóstico temprano, no solo en el periodo del recién nacido, sino también en el periodo prenatal.⁽¹⁷⁾

Desórdenes del sistema inmune

En general, las inmunodeficiencias incluyen: anomalías del complemento, neutrófilos, anticuerpos y células T. La deficiencia de células madres resultará en deficiencias combinadas de células T y B. El desarrollo deficiente de linfocitos T, resultará en una deficiente inmunidad mediada por células y el deficiente desarrollo de linfocitos B, resultará en síndromes de deficiencia de anticuerpos.⁽¹⁸⁾

La sepsis neonatal es un problema grave en los recién nacidos, con una mortalidad hasta de 25 % en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La inmunidad humoral y celular juega un papel muy importante en la detención y eliminación del agente infeccioso. Así como de la respuesta inflamatoria que desarrolle el paciente.

Un reporte reciente de inmunodeficiencias primarias de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos informó que la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) reunía criterios para un screening del recién nacido.⁽¹⁹⁾ La SCID es asintomática al nacimiento, pero puede ser fatal sin tratamiento. Un tratamiento efectivo está disponible y una intervención temprana mejora el resultado. La verdadera incidencia de SCID se desconoce. Se estima en 1/100,000 nacimientos.

No existen estudios que exploren el estado inmunológico en pacientes con sepsis neonatal de una manera sistemática, buscando deficiencias inmunitarias. Se desconoce por lo tanto cual es la frecuencia verdadera de estas inmunodeficiencias.

Sepsis neonatal

La sepsis neonatal se refiere a la infección que ocurre dentro del período neonatal (primeros 28 días de vida de un recién nacido a término o 4 semanas después de la fecha esperada de parto en un neonato pretérmino).

El riesgo de infección incrementa significativamente entre más pequeño e inmaduro es el recién nacido.

Los recién nacidos son vulnerables a las infecciones bacterianas, y la sepsis es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad neonatal. Por tal motivo, es importante identificar la infección neonatal tan pronto como sea posible, sin embargo los signos clínicos son generalmente poco confiables en los recién

nacidos y las pruebas diagnósticas de rutina en esta población carecen de precisión.⁽²⁰⁾

Los signos clínicos en los primeros estadios de la infección pueden ser sutiles, pudiendo manifestarse con pobre perfusión periférica, llenado capilar retardado (>3 segundos), hipotensión, hipotermia o hipertermia, hipoglucemia, pobre alimentación, hipotonía, vómito, distensión abdominal, incremento en la necesidad de ventilación o inestabilidad respiratoria, taquipnea, taquicardia o bradicardia, episodios de apnea, convulsiones en ausencia de asfixia perinatal, acidosis metabólica inesperada.

Hotoura y col en 2012 en un estudio realizado en Grecia con 82 neonatos, reportaron que los niveles de IgG fueron más bajos en los que tuvieron sepsis comparado con sanos. Así como los niveles de células NK fueron más altos en el grupo con sepsis. Así mismo, en el grupo de sepsis los niveles de citocinas disminuyeron paulatinamente sin acercarse a los valores normales. En los recién nacidos libres de infección se reportaron durante el primer mes de vida niveles bajos de citocinas, los niveles de IgA e IgM incrementaron mientras que IgG disminuyeron. No reportaron diferencias significativas en la cuenta de leucocitos y plaquetas.⁽²¹⁾

En Turquía en 2008, Aygun y col, reportaron en un grupo de 50 neonatos un incremento significativo en la cuenta leucocitaria al comparar grupos de neonatos con sepsis y neonatos sanos, reportando un porcentaje de linfocitos más bajo en el grupo de neonatos con sepsis y cultivos positivos. El porcentaje de CD4 fue más bajo en el grupo con sepsis y cultivos positivos y la cuenta absoluta de CD4 fue más baja en el grupo con sepsis y cultivo negativo.⁽²²⁾

En un estudio de 2010 realizado en Varsovia, Polonia, se estudiaron los valores normales para la evaluación de la maduración de células B en sangre periférica en niños sanos, encontrándose que los linfocitos componían una tercera parte del total de la población de leucocitos de sangre periférica en neonatos, incrementando el número absoluto y relativo rápidamente durante los primeros 5 meses.⁽²³⁾

En un estudio realizado en Cairo en 2012 en 50 neonatos con sepsis neonatal temprana y tardía se encontró que el total de la cuenta leucocitaria, la cuenta absoluta de neutrófilos y plaquetas fueron significativamente más bajas en el grupo de neonatos con sepsis comparado con el grupo no séptico. Respecto a las inmunoglobulinas, IgM fue más alta en el grupo con sepsis, mientras que la IgG fue más baja en el mismo grupo con una diferencia significativa respecto al grupo control. IgA fue además más alta en el grupo con sepsis, aunque la diferencia no fue significativa respecto al grupo control. Las subclases de linfocitos mostraron una elevación significativa en la cuenta de CD19, CD4 y NK en el grupo con sepsis en comparación con el grupo sin desarrollo de sepsis, mientras que no se encontraron diferencias significativas en la cuenta total de linfocitos, CD3 y CD8.⁽²⁴⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis neonatal es un problema grave en las salas de cuidados intensivos neonatales.

Los recién nacidos prematuros y a término tienen muy alto riesgo de infección grave y de muerte. La inmunidad primaria es fundamental para la respuesta a la infección. Las inmunodeficiencias primarias se pueden manifestar clínicamente hasta etapas posteriores al periodo neonatal, por lo que su identificación temprana puede mejorar el pronóstico del paciente, ya que existe tratamiento para las mismas.

Por las características de los pacientes que ingresan al servicio de neonatología del Hospital Juárez de México, es importante investigar el estado inmunológico, tanto humoral como celular de los pacientes que ingresan a nuestro servicio, y sobre todo aquel paciente con cuadro de sepsis neonatal grave.

Pregunta de investigación

¿Existirán diferencias significativas en la inmunidad humoral y celular en recién nacidos con sepsis comparado con recién nacidos sin sepsis que ingresan al servicio de neonatología del Hospital Juárez de México?

OBJETIVO GENERAL

Comparar el estado inmunológico de recién nacidos con sepsis neonatal y recién nacidos sin sepsis neonatal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.-Comparar los niveles de Inmunoglobulinas y células B y T en sangre periférica en recién nacidos con sepsis y sin sepsis neonatal.

HIPÓTESIS

Los recién nacidos que desarrollen sepsis neonatal tendrán inmunidad humoral y celular disminuida en comparación con los recién nacidos sin desarrollo de sepsis durante su estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODO

LUGAR: El estudio se realizó en el servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México.

DISEÑO: Estudio transversal comparativo

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- I. *Criterios de inclusión*
 - a. Recién nacidos que ingresen al servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México
- II. *Criterios de exclusión*
 - a. Recién nacidos que ingresen al servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México y que no hayan nacido en la unidad.
 - b. Recién nacidos que nazcan el Hospital Juárez de México e ingresen al servicio de Alojamiento Conjunto.
 - c. Paciente cuyas muestras sanguínea no se pueda tomar por algún motivo
 - d. Paciente que fallezca en las primeras horas de vida

VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Inmunoglobulinas: Se medirán en sangre del recién nacidos los niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM total

Tipo de variable: Cuantitativa

Subpoblación de linfocito T: Se medirán en sangre del recién nacido por marcador CD3+

Tipo de variable: Cuantitativa

Subpoblación de linfocito B: Se medirán en sangre del recién nacido por marcador CD19+

Tipo de variable: Cuantitativa

VARIABLES INDEPENDIENTES

Sepsis neonatal: Respuesta inflamatoria sistémica con 2 o más de las siguientes datos: taquicardia (frecuencia cardiaca mayor de 160 por minuto), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 60 por minuto) leucocitosis o leucopenia (cuenta de leucocitos en sangre mayor de 10,000 o menor de 5000) y fiebre (temperatura igual o mayor de 38 grados)

Edad gestacional: Se registraron las semanas de gestación del recién nacido, a través del método de Ballard o Capurro.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Razón

Peso al nacer: se registrará el peso en gramos al momento del nacimiento, tomado del expediente clínico.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Razón

Edad en días al egreso: se registrará la edad en días del recién nacido con sepsis neonatal al momento de su egreso del hospital.

Condición al egreso hospitalario: Se registrará la condición al momento de su alta del hospital del recién nacido con sepsis neonatal: vivo o muerto.

Tipo de variable: nominal

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Se tomó muestra sanguínea a 86 neonatos que requirieron ingreso al servicio de Neonatología del Hospital Juárez de México durante el período del 1 de septiembre del 2012 al 28 de febrero de 2013.

Se formaron 3 grupos:

- Grupo I. Recién nacidos con sepsis comprobada con cultivo positivo. (Sepsis con microorganismo aislado).
- Grupo II. Recién nacidos con signos y síntomas de sepsis, pero con cultivos negativos. (Sepsis sin microorganismo aislado).
- Grupo III. Grupo control con neonatos libres de infección.

Se registraron sus antecedentes perinatales y resultados de cultivos. Así como los diagnósticos de ingreso y egreso.

La decisión para iniciar tratamiento antibiótico estuvo basada en la presencia de signos y síntomas clínicos de infección, dados por mala perfusión periférica, llenado capilar prolongado (mayor a 3 segundos), coloración, hipotensión, hipotermia o hipertermia, hipoglucemia, intolerancia a la vía oral, hipotonía, vómito, distensión abdominal, incremento en parámetros ventilatorios o inestabilidad respiratoria, taquipnea, incremento o disminución de frecuencia cardíaca, episodios de apnea, convulsiones en ausencia de asfixia perinatal, acidosis metabólica inesperada. Los factores de riesgo perinatales (ruptura prematura de membranas, trabajo de parto pretérmino o fiebre materna) también fueron tomados en consideración.

Con los primeros signos de infección, se realizaron las pruebas diagnósticas de sepsis y se inició tratamiento antibiótico.

El consentimiento informado para la participación de los neonatos fue obtenido de los padres de los recién nacidos y el Comité de Ética del hospital aprobó el protocolo de estudio.

Los parámetros analizados fueron células T y B por marcador CD3+ y CD19+ respectivamente, así como inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM).

Las muestras del grupo control fueron colectadas al momento de su ingreso al servicio de Neonatología, en los neonatos del grupo con sepsis confirmada por cultivo positivo y sepsis clínica sin desarrollo en el cultivo se colectó la muestra al momento de la sospecha de infección junto con hemocultivo para estratificarlos posteriormente en el grupo correspondiente (sepsis con cultivo positivo y sepsis clínica).

Todas las muestras fueron colectadas en tubos con EDTA con un mínimo de sangre de 100 microlitros, posterior a la centrifugación, el suero obtenido de las muestras fue congelado y almacenado a -80°C hasta su procesamiento.

Las inmunoglobulinas fueron medidas por inmunonefelometría. Las mediciones fueron realizadas simultáneamente en el total de muestras posterior a la congelación de las mismas.

La citometría de flujo fue utilizada para estimar el número absoluto de subpoblaciones de linfocitos.

Análisis estadístico

Los datos fueron descritos estadísticamente en términos de media \pm desviación estándar, mediana e intervalo o frecuencias (número de casos) y porcentajes cuando se consideró apropiado. La comparación de variables numéricas entre los grupos de estudio fue realizada utilizando la t de Student para muestras independientes en comparación de 2 grupos, y U de Mann Withney cuando la población del grupo estudiado era $n < 30$. Y la prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA) al comparar 2 ó más grupos con 2 o más variables. Los valores de p menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los cálculos estadísticos fueron hechos usando el programa de computadora SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versión 20.0 para Microsoft Windows.

RESULTADOS

El estudio incluyó 86 neonatos nacidos en el Hospital Juárez de México en el período comprendido entre el 1 de septiembre del 2012 al 28 de febrero de 2013, de los cuales 39.5% (n=34) correspondieron al género femenino y 60.5% (n=52) al género masculino.

Además se estratificó por edad gestacional y se encontró en el grupo de 26 - 29.6 semanas de gestación 9.3% neonatos (n=8), el grupo de edad 30 - 33.6 semanas de gestación comprendió 18.6% (n=16), entre 34 - 36.6 semanas de gestación 17.4% (n=15) y mayores de 37 semanas de gestación correspondieron al 54.6% (n=47), con un intervalo de 26 semanas de gestación a 42.2 semanas. Tabla 1.

En el grupo de sepsis con microorganismo aislado (n=20) los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* (5), *Staphylococcus epidermidis* (5), *Staphylococcus capitis* (4), *Staphylococcus hominis* (3), *Bacillus circulans* (3), *Streptococcus pneumoniae* (2), *Pseudomona fluorescens* (2), No especificado (2), *Acinetobacter baumannii* (1), *Klebsiella pneumoniae* (1), *Streptococcus cristatus* (1), *Escherichia coli* (1). En 3 pacientes fueron aislados más de un microorganismo durante el período de estudio.

Los RN se clasificaron en 3 grupos: Un primer grupo de RN con sepsis con microorganismo aislado (n=20), cuando la sepsis fue confirmada por un cultivo positivo acompañada por signos y síntomas compatibles y un segundo grupo de RN con signos y síntomas de infección, pero cuyos cultivos fueron negativos (n=25). El grupo control comprendió 41 neonatos sanos sin datos clínicos ni

factores de riesgo maternos de infección y admitidos en el servicio de neonatología por enfermedad materna con diagnóstico de huésped sano.

Tabla 1. Características de los neonatos por edad gestacional

Edad Gestacional		Peso (g)	Edad (semanas)
26 -29 n=8	Mediana	1050	28.5
	Intervalo	(600 - 1470)	(26 - 29)
30-33 n=16	Mediana	1640	32.2
	Intervalo	(1190 - 2220)	(30 - 33.6)
34-36 n=15	Mediana	2200	35
	Intervalo	(1750 - 2850)	(34-36.6)
>37 n=47	Mediana	2970	39
	Intervalo	(1700 - 3880)	(37 - 42.2)

Inmunoglobulinas

En relación a las inmunoglobulinas que se midieron en estos grupos, podemos observar, como se muestra en la Tabla 2, que los niveles de inmunoglobulina A son mayores en el grupo de sepsis (con y sin microorganismo aislado) respecto al grupo control. Respecto a los valores de IgM e IgG no hubo diferencias entre los 3 grupos.

La tabla 3 muestra que al comparar los niveles de IgA entre el grupo de sepsis con microorganismo aislado con el grupo control, existe una diferencia significativa entre los mismos ($p= 0.028$) al contrario de lo que ocurre al comparar al grupo de sepsis sin microorganismo aislado con el grupo control ($p= 0.304$). Así mismo, no existe diferencia significativa (Tabla 4) al comparar a los pacientes con diagnóstico de sepsis (con microorganismo aislado y sin microorganismo aislado) con el grupo control ($p 0.057$).

Tabla 2. Valores de Inmunoglobulinas por grupos

Grupo		IgA (ng/mL)	IgM (ng/mL)	IgG (ng/mL)
Controles n=41	Mediana	10.59	89.74	168.90
	Intervalo	(3.41 - 2837.24)	(0.00024 - 206.24)	(3.41 - 2837.24)
Sepsis con microorganismo aislado n=20	Mediana	138.60	132.74	164.09
	Intervalo	(7.98 - 1365.74)	(28.15 - 221.18)	(55.09 - 2602.28)
Sepsis sin microorganismo aislado n=25	Mediana	32.49	132.71	146.52
	Intervalo	(3.03 - 1677.87)	(28.59 - 188.66)	(72.51 - 558.31)

Tabla 3. Análisis entre grupos para IgA

Variable	Sepsis con microorganismo aislado n=20		Sanos n=41		Valor de <i>p</i>
IgA (ng/ml)	Mediana 138.6	Intervalo (7.98 - 1365.74)	Mediana 10.59	Intervalo (3.41 - 2837.24)	0.028
Variable	Sepsis sin microorganismo aislado n=25		Sanos n=41		
IgA (ng/ml)	Mediana 32.49	Intervalo (3.03 - 1677.87)	Mediana 10.59	Intervalo (3.41 - 2837.24)	0.304

Tabla 4. Comparación entre grupo control y pacientes con sepsis

		N	Promedio	Desviación estándar	<i>p</i>
IgA	Sepsis	45	264.3031	420.36748	0.057
	Sanos	41	96.3573	385.29613	

Tabla 5. Comparación de concentración de IgM entre pacientes con sepsis con microorganismo aislado vs control

		N	Promedio	Desviación estándar	<i>P</i>
IgM	Cultivo positivo	20	129.4170	41.32987	0.041
	Sanos	41	102.0437	59.00184	

La figura 1 muestra que el área bajo la curva COR de la variable de IgA es 0.795 y el mejor punto de corte es 43.51 ng/mL de concentración de IgA. La curva COR también indica que en ese punto de corte superior a 43.51 ng/mL, como marcador de sepsis neonatal esta variable muestra una sensibilidad de 80% y una especificidad de 79%.

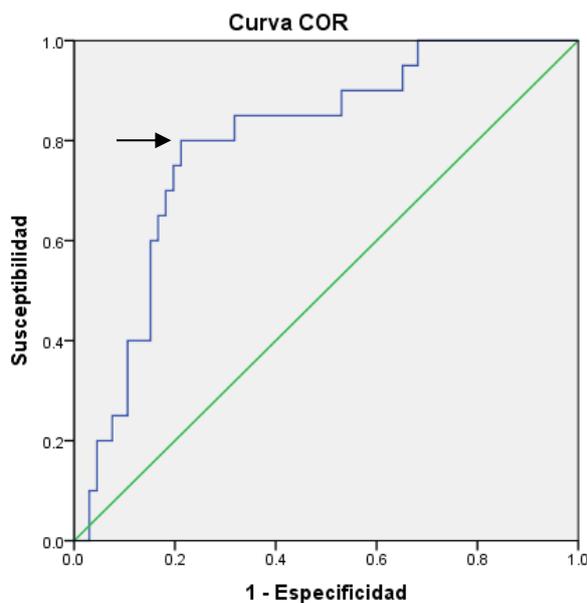


Figura 1. Curva ROC (Receiver Operating Characteristics) del parámetro IgA (ng/mL) en el grupo sepsis con microorganismo aislado (n=20). El área bajo la curva es de 0.795; el punto de corte óptimo es de 43.51 ng/mL (sensibilidad del 80%; especificidad 79%).

Se encontró un valor significativo de p (0.041) al comparar los valores de inmunoglobulina M (Tabla 5) en el grupo de pacientes con sepsis con microorganismo aislado con el grupo control.

Respecto al análisis de inmunoglobulinas por edad gestacional (Tabla 6) encontramos que la concentración de IgA es mayor en el grupo de recién nacidos prematuros de 26 a 29 semanas de gestación respecto al resto de los grupos.

Tabla 6. Valores de Inmunoglobulinas por edad gestacional

Edad Gestacional		IgA (ng/mL)	IgM (ng/mL)	IgG (ng/mL)
26 -29 n=8	Mediana	135.36	157.73	207.56
	Intervalo	(12.48 - 271.09)	(71.13 - 176.62)	(57.8 - 2602.28)
30-33 n=16	Mediana	44.9	137.44	160.5
	Intervalo	(4.17 - 1677.87)	(21.86 - 188.66)	(74.62 - 587.18)
34-36 n=15	Mediana	14.86	87.34	140.22
	Intervalo	(3.67 - 1242.68)	(16.25 - 202.04)	(81.74 - 398.84)
>37 n=47	Mediana	13.57	107.92	133.46
	Intervalo	(3.03 - 2837.24)	(12.33 - 221.18)	(29.92 - 1221.99)

En Tabla 7 se presentan los valores de inmunoglobulinas por edad gestacional en el grupo de pacientes con sepsis con microorganismo aislado, donde observamos que la concentración de IgA e IgG es mayor en el grupo de recién nacidos de 34 – 36 semanas de gestación. Respecto a la IgM no se encuentran diferencias en las concentraciones.

Respecto al grupo de pacientes con sepsis sin microorganismo aislado (Tabla 8) se observó que la concentración de Inmunoglobulina A así como de IgG es mucho mayor en el grupo de pacientes con edad gestacional de 26-29 semanas respecto al resto de los grupos, observando mayor concentración de IgM en el intervalo de 26-33 semanas de gestación. Respecto al grupo control (tabla 9), no se registraron pacientes con edad gestacional 26-29 semanas, y se encontró mayor concentración de IgA e IgM en el grupo de 30-33 semanas de gestación.

Tabla 7. Valores de Inmunoglobulinas en grupo de sepsis con microorganismo aislado

Edad Gestacional		IgA	IgM	IgG
26 - 29 n=4	Mediana	135.36	125.71	173.97
	Intervalo	(61.61 - 271.09)	(71.13 - 175.01)	(57.8 - 2602.28)
30 - 33 n=6	Mediana	137.96	131.18	164.09
	Intervalo	(7.98 - 1083.83)	(28.15 - 148.03)	(120.44 - 587.18)
34 - 36 n=3	Mediana	495.94	132.68	253.34
	Intervalo	(110.04 - 1242.68)	(107.79 - 154.34)	(140.22 - 398.84)
>37 n=7	Mediana	135.91	134.28	133.46
	Intervalo	(13.05 - 1365.74)	(94.16 - 221.18)	(55.09 - 451.4)

Tabla 8. Valores de Inmunoglobulinas en grupo de sepsis sin microorganismo aislado por edad gestacional

Edad Gestacional		IgA	IgM	IgG
26 - 29 n=4	Mediana	189.09	157.73	268.77
	Intervalo	(137.51 - 142.71)	(153.33 - 176.62)	(132.06 - 461.13)
30 - 33 n=7	Mediana	48.71	150.17	120.68
	Intervalo	(8.7 - 1677.87)	(50.91 - 188.66)	(74.62 - 288.68)
34 - 36 n=3	Mediana	14.86	87.34	120.14
	Intervalo	(14.21-20.25)	(71.97 - 154.38)	(106.83 - 146.67)
>37 n=11	Mediana	38.22	92.45	146.52
	Intervalo	(28.59 - 187.14)	(28.59 - 187.14)	(72.51 - 558.31)

Linfocitos T y B (CD45+; CD3+-CD19+)

Se realizó análisis del porcentaje de linfocitos T y B en los pacientes por grupo (Tabla 10) sin observarse diferencias en el porcentaje de linfocitos B entre los 3 grupos. Respecto al porcentaje de linfocitos T se observó un valor menor en el grupo de pacientes con microorganismo aislado, es decir con sepsis comprobada, respecto a los otros grupos.

Tabla 9. Valores de Inmunoglobulinas en grupo control por edad gestacional

Edad Gestacional		IgA	IgM	IgG
30 - 33 n=3	Mediana	41.09	169.51	162.53
	Intervalo	(4.17- 434.15)	(21.86 - 171.56)	(140 - 162.83)
34 - 36 n=9	Mediana	10.22	61.76	130.64
	Intervalo	(3.67 - 30.26)	(16.25 - 202.04)	(81.74 - 188.23)
>37 n=29	Mediana	10.59	93.06	103.09
	Intervalo	(3.41 - 2387.24)	(0.00025 - 206.24)	(29.92 - 1221.99)

Tabla 10. Porcentajes de Linfocitos B y T

Grupo		Linfocitos B	Linfocitos T
Controles n=41	Mediana	2.14	14.20
	Intervalo	(0.62 - 6.33)	(4.27 - 32.6)
Sepsis con microorganismo aislado n=20	Mediana	2.42	6.56
	Intervalo	(0.21 - 6.53)	(1.5 - 28.2)
Sepsis sin microorganismo aislado n=25	Mediana	2.93	11.00
	Intervalo	(0.11 - 5.85)	(0.27 - 7.7)

En la tabla 11 al agrupar a los pacientes por edad gestacional y por grupo de linfocitos T y B, se observa que no hay diferencia en el porcentaje de linfocitos B respecto a la edad gestacional. Respecto al porcentaje de linfocitos T se observa incremento en el porcentaje de los mismos conforme avanza la edad gestacional.

Tabla 11. Valores de linfocitos B y T por edad gestacional

Edad Gestacional		Linfocitos B	Linfocitos T
26-29 n=8	Mediana Intervalo	2.47 (0.11 - 5.23)	8.71 (1.54 - 22.7)
30-33 n=16	Mediana Intervalo	2.28 (0.53 - 4.75)	11.25 (0.97 - 19.9)
34-36 n=15	Mediana Intervalo	2.42 (0.67 - 2.53)	15.2 (2.83 - 32.6)
>37 n=47	Mediana Intervalo	2.42 (0.15 - 6.16)	12.6 (1.5 - 28.6)

Tabla 12. Valores de linfocitos B y T en grupo de sepsis con microorganismo aislado por edad gestacional

Edad Gestacional		Linfocitos B	Linfocitos T
26-29 n=4	Mediana Intervalo	1.06 (0.21 - 5.23)	6.18 (2.98 - 10.10)
30-36 n=6	Mediana Intervalo	2.71 (1.07 - 4.75)	10.34 (3.33 - 13.6)
34-36 n=3	Mediana Intervalo	2.06 (1.56 - 6.53)	5.69 (2.83 - 5.95)
>37 n=7	Mediana Intervalo	3.22 (1.07 - 5.42)	6.83 (1.5 - 28.2)

Al estratificar a los pacientes por edad gestacional en el grupo de sepsis con microorganismo aislado (Tabla 12), se encuentra que no existe diferencia en el porcentaje de linfocitos B respecto a la edad gestacional. En el porcentaje de linfocitos T se observó incremento del porcentaje en el grupo de 30-36 semanas de gestación.

En la tabla 13 se recogen los resultados al comparar los porcentajes de linfocitos B agrupados por edad gestacional y grupos de estudio, se encontró que los valores de linfocitos B son disminuidos en el grupo de edad gestacional de 26-29 semanas en los que se aisló microorganismo a diferencia de los pacientes de la misma edad gestacional en donde no se aisló microorganismo.

Tabla 13. Valores de linfocitos B por grupo y edad gestacional

Edad Gestacional		Sepsis con microorganismo aislado n=20	Sepsis sin microorganismo aislado n=25	Controles n=41
26-29 n=8	Mediana Intervalo	1.06 (0.21 - 5.23)	3.26 (0.11 - 4.57)	
30-36 n=16	Mediana Intervalo	2.71 (1.07 - 4.75)	2.39 (0.53 - 4.38)	2.17 (1.27 - 4.12)
34-36 n=15	Mediana Intervalo	2.06 (1.56 - 6.53)	2.39 (0.53 - 4.38)	2.42 (0.67 - 6.33)
>37 n=47	Mediana Intervalo	3.22 (1.07 - 5.42)	2.93 (0.15 - 3.91)	2.02 (0.62 - 6.16)

La tabla 14 muestra los resultados al comparar los valores de linfocitos T (porcentajes) respecto al grupo de estudio y edad gestacional encontrando valores menores de porcentaje de linfocitos T en el grupo de sepsis con microorganismo aislados respecto al resto de los grupos. Únicamente en el grupo de 34-36 semanas de gestación el porcentaje de linfocitos T fue similar en el grupo de sepsis con microorganismo aislado y en aquellos en quienes no se aisló microorganismo, siendo en ambos casos menor respecto al grupo control.

Tabla 14. Valores de linfocitos T por grupo y edad gestacional

Edad Gestacional		Sepsis con microorganismo aislado n=20	Sepsis sin microorganismo aislado n=25	Controles n=41
26-29 n=8	Mediana Intervalo	6.18 (2.98 - 10.10)	9.87 (1.54 - 22.7)	
30-36 n=16	Mediana Intervalo	10.34 (3.33 - 13.6)	9.99 (0.97 - 15.4)	17 (1.5 - 19.9)
34-36 n=15	Mediana Intervalo	5.69 (2.83 - 5.95)	15.2 (5.43 - 22.1)	20.9 (11.7 - 32.6)
>37 n=47	Mediana Intervalo	6.83 (1.5 - 28.2)	11 (2.62 - 27.7)	12.8 (4.27 - 28.6)

En la tabla 15 y 16 se encuentran los valores de p para las variables estudiadas y la comparación entre el grupo control y el grupo de sepsis con microorganismo aislado (Tabla 15), así como con el grupo en que no se aisló microorganismo (tabla 16).

Tabla 15. Variables estudiadas y comparación entre el grupo de sepsis con microorganismo aislado y sanos

Característica	Sepsis con microorganismo aislado (n=20)	Sanos (n=41)	P
IgA (ng/ml)	344.57	96.35	0.04
IgM (ng/ml)	129.41	102.04	0.041
IgG ng/ml)	337.07	155.17	0.167
Linfocitos T	9.45	15.46	0.003
Linfocitos B	2.8	2.42	0.366

Tabla 16. Variables estudiadas y comparación entre el grupo de sepsis sin microorganismo aislado y sanos

Característica	Sepsis sin microorganismo aislado (n=25)	Sanos (n=41)	P
IgA (ng/ml)	200.08	96.35	0.299
IgM (ng/ml)	118.35	102.04	0.26
IgG ng/ml)	190.93	155.17	0.392
Linfocitos T	10.79	15.46	0.011
Linfocitos B	2.53	2.42	0.78

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad neonatal. El diagnóstico temprano representa un reto debido a la poca especificidad de los signos y síntomas. Los recién nacidos en la Unidad de Cuidados Intensivos corren alto riesgo de infección debido a la alteración de los mecanismos de defensa del huésped.

Se realizó un estudio en el Hospital Juárez de México para determinar la inmunidad humoral y celular en recién nacidos con sepsis y compararlos con un grupo control de recién nacidos sanos.

Se incluyeron a 86 recién nacidos con una edad gestacional de 26 a 42.2 semanas de gestación y se clasificaron en 3 grupos: de sepsis por sospecha clínica, sepsis confirmada por microorganismo aislado y sanos. Encontramos de forma muy interesante que los niveles de Inmunoglobulina A (IgA), así como de linfocitos T se encontraron significativamente diferentes en el grupo de sepsis con microorganismo aislado.

Houtura y Giapros⁽²¹⁾, basados en una población de estudio de 82 recién nacidos pretérmino, en Grecia, con 17 neonatos con sepsis confirmada, 25 con sospecha de infección y 40 controles, encontraron que las concentraciones de IgA e IgM están más elevadas en los pacientes con presencia de sepsis, lo que coincide con nuestros hallazgos, en donde la IgA e IgM están elevadas en el grupo de sepsis con microorganismo aislado con respecto a los sanos ($p= 0.04$ y 0.041 respectivamente). La IgG fue menor en el grupo con sepsis confirmada respecto al resto de los grupos, así como un incremento en los valores de

linfocitos B en el grupo con sepsis confirmada, lo que no se encontró en nuestro estudio.

Este mismo autor, en un estudio realizado en Grecia⁽²⁵⁾ con 95 recién nacidos de término, 25 con sepsis confirmada, 20 con sospecha de infección y 50 controles sanos, concluyó que la concentración de IgM se encuentra más elevada en los pacientes con sepsis confirmada, coincidiendo con nuestros hallazgos. En este mismo estudio, se encontró que la IgG se encuentra disminuida en los pacientes con sepsis, lo cual no coincidió con nuestros resultados.

Juretić y Juretić,⁽²⁶⁾ en Croacia, analizaron las subpoblaciones de linfocitos de sangre de cordón de 44 prematuros, encontrando que los prematuros con infección tenían un porcentaje significativamente menor de linfocitos T que los prematuros no infectados. En nuestro estudio se encontró una disminución significativa en el porcentaje de linfocitos T en los pacientes con sepsis confirmada (p 0.003). Así mismo, dicho autor no reportó cambios significativos en el porcentaje de linfocitos B entre sus grupos de estudio, similar a nuestros resultados.

En Turquía, Aygun y Kurt⁽²²⁾, estudiaron a 50 recién nacidos, clasificados en 3 grupos (sepsis con cultivo positivo $n=12$, sepsis con cultivo negativo $n= 21$ y sanos $n=17$), observándose una disminución significativa en el porcentaje de linfocitos T en el grupo de sepsis con cultivo positivo respecto al grupo control.

Contrariamente, Zakaria y Rafaat⁽²⁴⁾, en un estudio conducido en El Cairo entre el 2007 y 2009 que incluyó a 96 recién nacidos de término, clasificados en 2 grupos (sepsis, $n=50$; control, $n=46$), reportaron un incremento significativo en

los porcentajes de linfocitos B en el grupo de sepsis, sin encontrar diferencias en el porcentaje de linfocitos T entre ambos grupos.

Stuglik y Mazur,⁽²⁷⁾ en Polonia, con 21 recién nacidos de término con sepsis y 15 sanos, analizaron las subpoblaciones de linfocitos, encontrando que el porcentaje de linfocitos T fue mayor en el grupo de pacientes con sepsis, sin diferencias significativas en el porcentaje de linfocitos B en ambos grupos.

Es importante lo que se observó en estos grupos de pacientes estudiados, ya que las inmunoglobulinas IgA e IgM, así como los linfocitos T, parecen tener un importante papel en los recién nacidos con un proceso infeccioso. Serán necesarios otros estudios para determinar el papel que juegan los factores humorales y celulares en la respuesta inmune que tienen estos pacientes ante la infección.

CONCLUSIONES

Los niveles de Inmunoglobulina A y M se encuentran elevados significativamente en el grupo de pacientes con sepsis en los que se aisló microorganismo en comparación con el grupo control ($p=0.04$ y $p=0.041$ respectivamente).

Respecto a los niveles de Inmunoglobulina A, se encontró que con un valor superior a 43.51 ng/mL en la curva ROC se asocia a sepsis con una sensibilidad del 80% y especificidad del 79%.

Los valores de linfocitos T en nuestro estudio fueron significativamente menores ($p=0.003$) en el grupo de recién nacidos con sepsis con microorganismo aislado y sin microorganismo aislado, comparados con el grupo control ($p=0.003$ y $p=0.011$ respectivamente)

No se encontraron diferencias significativas estadísticamente en los valores de Inmunoglobulina G, así como de los porcentajes de linfocitos B en ninguno de los grupos respecto al grupo control.

BIBLIOGRAFIA

1. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol.*2003; 112:973-980.
2. Wilson, M., Rosen, F.S., Schlossman, S.F. et al. Ontogeny of human T and B lymphocytes during stressed and normal gestacion: phenotypic analysis of umbilical cord lymphocytes from term and preterm infants. *Clin. Immunol. Allergy.* 1985; 5: 253-269
3. Winkelstein JA: The complement 31ystem of the fetus and newborn. In Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. Vol.2.Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp 1961-67.
4. Timens, W. and Popema, S. Lymphocytes compartments in human spleen. An immunohistologic study in normal spleens and noninvolved spleens in Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1985, 120, 443-54.
5. Miller K.M., Pittard, W.B. and Sorensen, R.U. Synergistic effect of pokeweed mitogen and *Staphylococcus aureus* on in vitro differentiation of B cells from human neonates. *Clin. Exp. Immunol.*, 1984;56:415-25.
6. Andersson, U., Bird, A.G., Britton, S. et al. Humoral and cellular immunity in humans studied at the cell level from birth to two years of age. *Immunol. Rev.*1981;57:5-38.
7. Wilson, M. Immunology of the fetus and newborn: lymphocyte phenotype and function. *Clin. Immunol. Allergy* 1985; 5: 271-86

8. Pittard, W.B., Miller, K.M. and Sorensen, R.U. Normal lymphocyte response to mitogens in term and premature neonates following normal and abnormal intrauterine growth. *Clin. Immunol. Immunopathol* 1984;30:178-87.
9. Rubin, H., Sorensen, R.U. and Polmar, S.H. Lymphocyte responses to bacterial antigens in human neonates. *Cell Immunol* 1981;57:307-15.
10. Baley, J.E. and Schacter, B.Z. Mechanisms of diminished natural killer cell activity in pregnant women and neonates. *J. Immunol.*1985;134:3042-48.
11. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 Study. *J Allergy Clin Immunol.*2003; 112-973-980.
12. Ross SC, Densen P: Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of *Neisserial* and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:243.
13. Kingsley G, Pitzalis C, Waugh AP, Panayi GS: Correlation of immunoregulatory function with cell phenotype in cord blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1998; 73:40.
14. Bruning T, Daiminger A, Enders G: Diagnostic value of CD45RO expression on circulating T lymphocytes of fetuses and newborn infants with pre-,peri- or early post-natal infections. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:36
15. Granberg C, Hirvonen T: Cell-mediated lympholysis by fetal and neonatal lymphocytes in sheep and man. *Cell Immunol* 1980;51:15
16. Granberg C, Manninen K, Toivanen P: Cell-mediated lympholysis by human neonatal lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1976;6:256.

17. Cooper M: Current concepts: B lymphocytes-normal development and function. *N Engl J Med* 1987;317:1452.
18. Ballou M, Fung F, Good RA, et al: Developmental aspects of complement components in the newborn. *Clin Exp Immunol* 1974;18:257.
19. Bonilla FA. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2006; 118: suppl.S47
20. Russell B. Symposium Neonatology: Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health* 21:6. 265-269.
21. Hotoura E, Giapros V, Kostoula A. Pre-Inflammatory mediators and lymphocyte subpopulations in preterm neonates with sepsis. *Inflammation* 2012 Vol 35, No 3-, 1094-1101
22. Denizmen A, Citak K, Godekmerdan A, Kurt A. Neonates with culture proven sepsis have lower amounts and percentage of CD45RA+ T cells. *Inflammation* 2008 Vol 31 No 4; 222-226.
23. Piatosa B, Wolska B, Pac M, Siewiera K. B cell subsets in healthy children: Reference values for evaluation of AB cell maturation process in peripheral blood. *Citometry part B (Clinical Cytometry)* 2010 78B: 372-381.
24. Zakaria M, Raffat M. Immunophenotyping of Lymphocyte Subpopulations and pre-inflammatory mediators in neonatal sepsis. *Advances in Environmental Biology*, 6 (11): 2948-2952, 2012.
25. Houtura E, Giapros V. Tracking Changes of Lymphocyte Subsets and Pre-inflammatory Mediators in Full-term Neonates with Suspected or Documented Infection. *Scandinavian Journal of Immunology* 73, 250-255. 2011.

26. Juretić E, Jurčić A. Alterations in Lymphocyte Phenotype of Infected Preterm Newborns. *Biology of the Neonate*. 2001; 80: 223-227.
27. Godula-Stuglik U, Mazur B. Lymphocyte subpopulations in full-term septic neonates. *Pediatrics International*. 1999; 41, 500-505.

ANEXO 1

Folio _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Comparación de subpoblación de linfocitos T e inmunoglobulinas en recién nacidos con sepsis neonatal y sepsis neonatal grave.

Nombre _____

Fecha de nacimiento _____ Fecha de ingreso _____ Expediente _____

Sexo ___ Edad gestacional _____ Peso al nacer _____ Servicio de ingreso _____

Diagnóstico de ingreso _____

	Nacimiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
IgG						
IgM						
IgA						
CD3						
CD19						
Leucocitos						
Neutrófilos						
Linfocitos						
Plaquetas						

Fecha de inicio de infección _____ Días estancia hospitalaria _____

Microorganismo aislado _____

Fecha de aislamiento _____

Sepsis comprobada Sospecha de sepsis Control

Duración (días) _____ Falleció SI NO Fecha de defunción _____

Causa de muerte

Condición de egreso de la UCIN

Vivo Muerto

Estancia hospitalaria total en UCIN (días) _____

Fecha de egreso _____